

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenl gungsschrift

⑯ DE 196 07 395 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

**C 07 D 489/04**

C 07 D 209/28

A 61 K 31/485

C 07 C 229/42

⑯ Aktenzeichen: 196 07 395.2

⑯ Anmeldetag: 28. 2. 96

⑯ Offenlegungstag: 4. 9. 97

⑯ Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567  
Neuwied, DE

⑯ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

⑯ Erfinder:

Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE; Müller,  
Walter, Dipl.-Chem. Dr., 56564 Neuwied, DE; Riess,  
Walter, Dipl.-Chem. Dr., 91522 Ansbach, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

US	52 56 669
EP	04 72 501 A2
WO	95 04 058 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Morphin- und Diamorphinsalze anionischer nicht-narkotischer Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung und die diese Salze enthaltenden pharmazeutischen Präparate

⑯ Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Morphin- und Diamorphinsalze anionischer nicht-narkotischer Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, vorzugsweise die Morphin- und Diamorphinsalze des Diclofenac (Formel 1), Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung dieser Salze zur Behandlung von Krankheiten, sowie pharmazeutische Präparate, die diese Salze enthalten.

DE 196 07 395 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07.97 702 036/50

7/25

DE 196 07 395 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Morphin- und Diamorphinsalze anionischer nicht-narkotischer Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, vorzugsweise die Morphin- und Diamorphinsalze des Diclofenac (Formel 1), Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung dieser Salze zur Behandlung von Krankheiten, sowie pharmazeutische Präparate, die diese Salze enthalten.

Eines der häufigsten Symptome einer Krankheit oder einer Schädigung ist der Schmerz. Auch wenn der Schmerz als Warn- und Schutzfunktion des Organismus zu verstehen ist, verlangt der betroffene Patient in der Regel nach schmerzstillenden, zumind st aber schmerzlindernden Substanzen. Ein für die Medizin zentrales Anliegen besteht daher darin, solche Substanzen bereitzustellen. Die Aufgabe dieser Substanzen, sogenannte Analgetika, besteht darin, in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung zu verringern bzw. zu unterdrücken, ohne bei einer solchen Dosierung allgemeinnarkotisch zu wirken. Aufgrund der Wirkungsstärke, des Wirkungsmechanismus und der Nebenwirkungen werden zwei Gruppen von Analgetika unterschieden: zentral angreifende, stark wirkende und vorwiegend peripher angreifende, schwach bis mittelstark wirkende Analgetika. Vielfach treten beim Einsatz zentral angreifender Wirkstoffe Gewöhnungserscheinungen auf, die sich bis zur Abhängigkeit steigern können. Ein Beispiel für einen zentral angreifenden Wirkstoff mit eben diesem Risiko ist das Morphin (Formel 3a). Morphin ist in Form seiner anorganischen Salze, beispielsweise seines Hydrochlorids oder Sulfats, zur Beherrschung starker posttraumatischer oder post-operativer Schmerzen sowie chronischer Schmerzen, beispielsweise im Zustand fortgeschritten Krebsleiden, für parenterale und perorale Anwendung im Handel. Ein Derivat des Morphins, das Diacetylmorphin (Formel 3b), das auch unter den Namen Diamorphin oder Heroin bekannt ist, wird ohne jegliche pharmakologische, pharmazeutische und pharmakokinetische Kontrolle in der Drogenszene gehandelt und konsumiert. Seine qualifizierte Verwendung in der Therapie der Drogenabhängigkeit ist ein noch nicht gelöstes wissenschaftliches und soziologisches Problem.

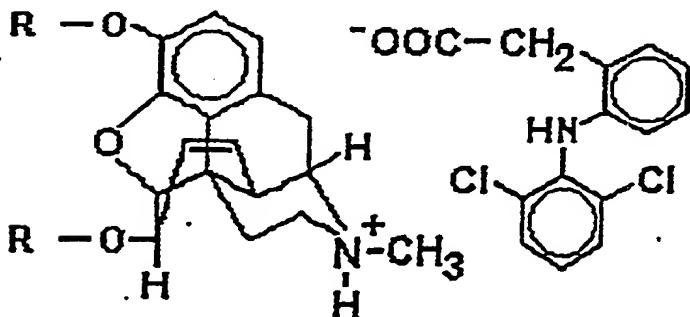
Zur Minderung des Risikos der Morphinabhängigkeit im klinischen Gebrauch von Morphinpräparaten werden gleichzeitig oder abwechselnd andere Analgetika, vorzugsweise nicht-narkotische, peripher wirksame Präparate, verabreicht. Die große Zahl der peripher wirksamen Analgetika, ihre unterschiedliche Potenz und infolgedessen unterschiedliche Dosierung führen zu großer Unsicherheit in der Wahl der zu kombinierenden Präparate und verursachen Belastungen des Patienten durch die Menge der einzunehmenden Arzneien.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Analgetika, die bei maximalem analgetischem Effekt minimale Nebenwirkungen aufweisen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die in den Ansprüchen charakterisierten neuen Wirkstoffe und durch die pharmazeutischen Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind die Morphin- und Diamorphinsalze anionischer nicht-narkotischer Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren. Als anionische nicht-narkotische Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren können eingesetzt werden: Diclofenac, Indometacin, Sulindac, Ketoprofen oder Fenbufen.

Vorzugsweise umfaßt die Erfindung die Salze Morphin-Diclofenat (Formel 1a) und Diamorphin-Diclofenat (Formel 1b), bestehend aus dem anionischen peripher wirksamen Analgetikum Diclofenac ([2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]phenyl]-essigsäure (Formel 2)) und dem kationischen, zentral wirksamen Analgetikum Morphin (Formel 3a) bzw. seinem Derivat Diacetylmorphin (Formel 3b), auch Diamorphin genannt. In der Formel 1 kann R = H oder CH<sub>3</sub>CO bedeuten. Steht R für H, handelt es sich um das Morphin-Diclofenat (Formel 1a); steht R für CH<sub>3</sub>CO, handelt es sich um das Diamorphin-Diclofenat (Formel 1b).



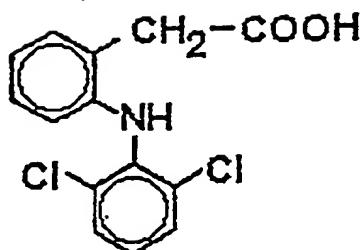
Formel 1

(Formel 1a: R = H)

(Formel 1b: R = CH<sub>3</sub>CO)

Die obengenannten nicht-narkotischen Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren sowie deren Salze sind bekannt. Die Natrium-, Kalium- und Diethylammoniumsalze des Diclofenac (Formel 2) ([2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]phenyl]-essigsäure) werden beispielsweise zur Behandlung schmerhafter entzündlicher Prozesse eingesetzt. Präparate zur oralen, rektalen, parenteralen oder topischen Anwendung sind im Handel.

Diclofenac (Formel 2) hat sich aufgrund der wirksamen Dosis und der totalen Clearance als das potenteste nicht-steroidale Antiinflammatorikum/Analgetikum erwiesen.



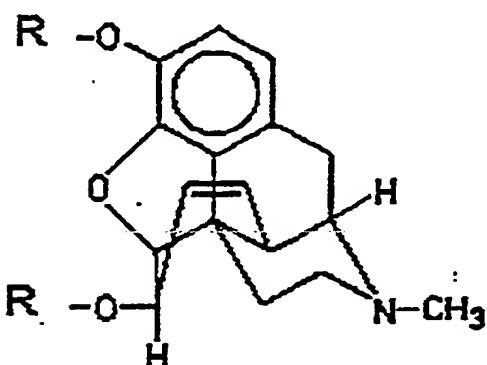
Formel 2

5

Bei peroraler Anwendung ist Diclofenac (Formel 2) klinisch pharmakologisch im Dosisbereich von 0,08 bis 0,16 mmol/8 Std. wirksam und liegt damit im Bereich der molaren Dosierung von Morphin (Formel 3a). Zum Vergleich: Morphin ist im Dosisbereich von 0,035 bis 0,35 mmol/6 Std. wirksam.

10

15



Formel 3

20

(Formel 3a: R = H)

(Formel 3b: R = CH3CO)

25

30

In der Formel 3 kann R = H (Morphin) oder CH<sub>3</sub>CO (Diamorphin) bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Salze, zusammengesetzt aus der Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder CH<sub>3</sub>CO steht, und der Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren vorzugsweise das Morphin- oder Diamorphin-Diclofenat (Formel 1a oder 1b), ermöglichen/ermöglicht es vorteilhafterweise, die Teilkomponenten in geringerer Dosierung einzusetzen als die Zubereitungen der Monosubstanzen in Form ihrer anorganischen Salze in freier Kombination der herkömmlichen kommerziellen Darreichungsformen.

35

Die erfindungsgemäßen Salze, vorzugsweise das Morphin- oder Diamorphin-Diclofenat (Formel 1a oder 1b) können/kann anstelle der klassischen Morphinpräparate, jedoch mit geringeren Nebenwirkungen, zur Schmerzlinderung eingesetzt werden. Im Fall der erfindungsgemäßen Diclofenate sind die Grenzen der gastrointestinale Verträglichkeit des Diclofenac (Formel 2) eine Sicherung zur Einhaltung der offiziellen Dosierungsempfehlung. Die erfindungsgemäßen Morphin- oder Diamorphin-Salze erschweren folglich den potentiellen Medikamentenmißbrauch, der der Verfügbarkeit von Morphinpräparaten anhaftet. Die erfindungsgemäßen Morphin- oder Diamorphin-Salze erlauben dem Arzt, den Patienten besser in ein Behandlungsschema einzubeziehen, da weniger Medikamente in freien Kombinationen und weniger laienhafte Abwandlungen der ärztlichen Empfehlung möglich sind.

40

Die erfindungsgemäßen Diamorphin-Salze ermöglichen es erstmals, Diamorphin in die Therapie einzubeziehen.

45

Die topischen Zubereitungen der erfindungsgemäßen Salze, insbesondere die des Morphin-Diclofenat (Formel 1a) und des Diamorphin-Diclofenat (Formel 1b) erlauben, beispielsweise in der Entwöhnungsphase der Suchttherapie, die minimal nötige Wirkstoffzufuhr unter verminderten systemischen Nebenwirkungen.

50

Hergestellt werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffe aus den an sich bekannten Säure- bzw. Basenkomponenten. Bevorzugt werden nicht-narkotische Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, insbesondere die [2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenyl]-essigsäure der Formel 2 oder ein Basensalz davon mit vorzugsweise der mindestens äquimolaren Menge Morphin (Formel 3a) oder dem Morphinderivat der Formel 3b oder einem geeigneten Salz hiervon umgesetzt. Verwendbare Salze der nicht-narkotischen Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren sind insbesondere Salze von Basen, die aus dem Reaktionsgemisch leicht entfernt werden können. Hierzu gehören beispielsweise Basen, die flüchtiger oder schwächer sind als Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b), oder die mit dem anionisch nicht-narkotischen Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren, insbesondere mit der [2-[(2,6-Dichlorphenyl)amino]-phenyl]-essigsäure der Formel 2 leichter lösliche Salze bilden als die erfindungsgemäßen Salze. Solche Salze sind beispielsweise andere organische Ammoniumsalze. Ebenfalls verwendbare Salze sind Metallsalze, die bei der Umsetzung mit einem geeigneten Säuresalz des Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b) schwerlösliche Salze eben dieser Säure bilden, z. B. Calciumsalze.

55

Verfahrensgemäß einsetzbare Salze des Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b) sind beispielsweise Salze mit Säuren, die aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden können, beispielsweise Salze von flüchtigen Säuren. Es können auch Säuren eingesetzt werden, die schwächer sind als das nicht-narkotische Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren oder die mit Metallkationen, b. beispielsweise Ca<sup>2+</sup>, schwerlösliche

60

65

Salze bilden. Salze des Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b) sind beispielsweise Salze der Verbindungen gemäß Formel 3a oder 3b mit anorganischen Säuren, z. B. Hydrochloride, Sulfate oder Phosphate oder Salze aus Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b) und organischen Säuren, wie z. B. Fumarate, Maleate oder Oxalate.

Die Reaktion der nicht-narkotischen Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, vorzugsweise der [2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenyl]-essigsäure (Formel 2), mit einer Base der Formel 3 erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel. Falls erforderlich, kann die Reaktion unter Kühlen oder Erwärmen, beispielsweise in einem Temperaturbereich von etwa 0 bis etwa 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt werden. Die Umsetzung kann in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgasatmosphäre, z. B. in Stickstoffatmosphäre erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel können beispielsweise Alkohole, Ether, Ketone, Carbonsäureester, Amide, Sulfoxide, chlorierte Kohlenwasserstoffe oder Gemische dieser Lösungsmittel Verwendung finden. Als Alkohole einsetzbar sind Niederalkanole, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, als Ether Diniederalkylether, vorzugsweise Diethylether, cyclische Ether, vorzugsweise Dioxan oder Tetrahydrofuran, als Ketone Diniederalkylketone, vorzugsweise Aceton, als Carbonsäureester Niederalkylcarbonsäureester, vorzugsweise Essigsäureethylester, als Amide N,N-Diniederalkylamide, vorzugsweise N,N-Dimethylformamid, als Sulfoxide Diniederalkylsulfoxide, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, und als chlorierte Kohlenwasserstoffe Methylchlorid oder Chloroform.

Nicht-narkotische Analgetika vom Typ der substituierten Carbonsäuren, insbesondere die [2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenyl]-essigsäure (Formel 2) können/kann auch unter den Reaktionsbedingungen aus den entsprechenden Estern, vorzugsweise Niederalkylester, durch Hydrolyse in Gegenwart einer Base, beispielsweise NaOH, gebildet werden. Das Morphin oder Diamorphin der Formel 3a oder 3b kann ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen aus den Säuresalzen, vorzugsweise aus den Hydrochloriden, Sulfaten oder Phosphaten in Gegenwart stöchiometrischer Mengen geeigneter Basen, beispielsweise NaOH, freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführung des Verfahrens wird das nicht-narkotische Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren als freie Säure gemäß Formel 2 in einem geeigneten Lösungsmittel direkt mit dem Morphin oder Diamorphin der Formel 3a oder 3b als Base umgesetzt. Die Erfindung betrifft auch diejenigen Herstellungsverfahren, bei denen die Ausgangsstoffe in situ hergestellt werden oder bei denen ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen aus einem Derivat gewonnen wird und/oder in Form eines Stoffgemisches, z. B. im Fall des Morphin oder Diamorphin (Formel 3a oder 3b) als Rohalkaloidgemisch, eingesetzt wird. Erfindungsgemäß sind auch Verfahren, in denen flüssige oder feste geladene oder nicht-geladene anorganische oder organische Adsorbentien eingesetzt werden. So können beispielsweise Ionenaustauscher eingesetzt werden, um die kationische oder anionische Komponente der erfindungsgemäßen Salze zu binden, die anschließend mit der komplementären anionischen bzw. kationischen Komponente umgesetzt werden. Nicht-geladene anorganische oder organische Adsorbentien zur Präparation oder Reinigung der erfindungsgemäßen Salze sind ebenfalls einsetzbar.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Präparate, die neben an sich bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen die Salze aus Morphin (Formel 3a) oder Diacetylmorphin (Formel 3b) und analgetisch wirksamen Carbonsäuren, insbesondere die Salze der Formel 1a und 1b, Morphin-Diclofenat oder Diamorphin-Diclofenat, enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung solcher pharmazeutischen Präparate. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate betreffen solche zur enteralen, beispielsweise oralen oder rektalen Verabreichung, zur parenteralen, beispielsweise intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Anwendung oder zur topischen Applikation, die die erfindungsgemäßen Salze, insbesondere die Salze der Formel 1a und 1b, allein oder zusammen mit pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien, insbesondere geeignet zur kontrollierten Wirkstoff-Freisetzung, enthalten.

In Dosis-Einheitsformen für die perorale Anwendung liegt der Gehalt des erfindungsgemäßen Wirkstoffs vorzugsweise zwischen 10 und 90%. Zur Herstellung von Tabletten oder Dragée-Kernen wird der Wirkstoff z. B. mit festen pulverförmigen Trägerstoffen, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken oder Amylopektin, ferner Cellulosederivaten, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyethylenglykolen sowie mit hochdisperser Kieselsäure kombiniert. Dragée-Kerne werden beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, die gegebenenfalls noch Zusatzstoffe wie z. B. Gummi arabicum, Talk und/oder Titandioxid enthalten können oder mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöstem Lack, überzogen. Diesen Überzügen können Farbstoffe zugefügt werden, z. B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen. Als orale Darreichungsformen eignen sich ferner Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher wie Glycerin. Die ersteren enthalten den erfindungsgemäßen Wirkstoff vorzugsweise als Granulat in Mischung mit Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat und gegebenenfalls Stabilisatoren wie Natriumpyrosulfit ( $Na_2S_2O_5$ ) oder Ascorbinsäure. In weichen Kapseln ist der erfindungsgemäße Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können. Ferner können die erfindungsgemäßen Wirkstoffsubstanzen zur kontrollierten Freisetzung in eine pharmazeutisch akzeptable Trägermatrix eingearbeitet sein oder in einem membranbegrenztem Reservoir, das sich zur zweckentsprechenden Freisetzungskinetik in vivo aktiviert, eingeschlossen sein.

Als Dosis-Einheitsformen für die rektale Anwendung kommen z. B. Suppositorien in Betracht, die aus dem erfindungsgemäßen Wirkstoffsalz in einer Suppositoriengrundmasse auf der Basis von natürlichen oder synthetischen Triglyceriden von geeignetem Schmelzpunkt, z. B. Kakaobutter, oder auf der Basis von Polyethylenglykolen oder geeigneten höheren Fettalkoholen bestehen.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich vorzugsweise Lösungen des erfindungsgemäßen Wirkstoffes, ferner dessen Suspensionen, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei geeignete lipophile Lö-

sungsmittel oder Vehikel, wie Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyoleat oder Triglyceride, oder wobei wäßrige Injektionssuspensionen, die viskositätsverhörende Stoffe, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten, verwendet werden.

Topisch anwendbare pharmazeutische Präparate der erfundungsgemäßen Salze vorzugsweise des Morphin-Diclofenat (Formel 1a) oder Diamorphin-Diclofenat (Formel 1b) sind Cremes, Salben, Gele, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen, die etwa 0,5 bis etwa 20% des erfundungsgemäßen Wirkstoffes enthalten. Ein erfundungsgemäßes Salz, vorzugsweise das Morphin-Diclofenat (Formel 1a) oder Diamorphin-Diclofenat (Formel 1b) kann auch in Pflastern oder sogenannten transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) eingearbeitet sein, aus denen die Wirkstoffkomponenten über einer definierten Fläche der Körperoberhaut in okklusiver Weise mit kontrollierter Abgabegeschwindigkeit auf die Haut einwirken oder zweckentsprechend zur transdermalen Resorption gebracht werden. 10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie einzuschränken:

### Herstellungsverfahren der Salze

#### Beispiel 1

Zu einer wäßrigen Lösung von Morphinhydrochlorid wird eine äquimolare Menge einer wäßrigen Lösung von Diclofenac-Natriumsalz gegeben und durch Rühren und gegebenenfalls durch Erhitzen in Lösung gebracht. Der sich bildende Niederschlag aus Morphindiclofenat wird abgenutscht und im Exsikkator über Molekularsieb 20 getrocknet.

IR-spekroskopisch lässt sich in der kristallinen Substanz sowohl der Morphin- als auch der Diclofenac-Anteil nachweisen.

Der Schmelzpunkt des Salzes liegt bei 143°C und unterscheidet sich damit deutlich von denen der Ausgangssubstanzen (Morphinhydrochlorid: 255°C; Diclofenac-Natriumsalz: 280°C). 25

#### Beispiel 2

Äquimolare Mengen der Morphinbase bzw. der Diamorphinbase und der [2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenyl]-essigsäure werden in Ethanol gelöst, im Rundkolben gemischt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Ethanol unter Zusatz von Petrolether umkristallisiert, abgenutscht und im Vakuum getrocknet. 30

#### Beispiel 3

1 Millimol Morphinhydrogensulfat bzw. Diamorphinhydrogensulfat wird in Wasser gelöst, mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Ebenso wird 1 Millimol Diclofenac-Natrium in Wasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die beiden Extrakte werden separat über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die beiden Exdrakte vereinigt, gemischt und im Rundkolben am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Ethanol unter Zusatz von Petrolether umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. 40

### Herstellungsverfahren eines pharmazeutischen Präparats

#### Beispiel 4

Zur peroralen Verabreichung wird Morphin-Diclofenat bzw. Diamorphin-Diclofenat fein vermahlen und bis zur vierfachen Menge mit pulverförmigen Trägerstoffen wie Laktose, Saccharose, Sorbit, Mannit oder Stärken homogen vermischt. Einzeldosen von beispielsweise 0,05 Millimol Wirkstoffäquivalenten werden in Gelatinekapseln eingewogen. 50

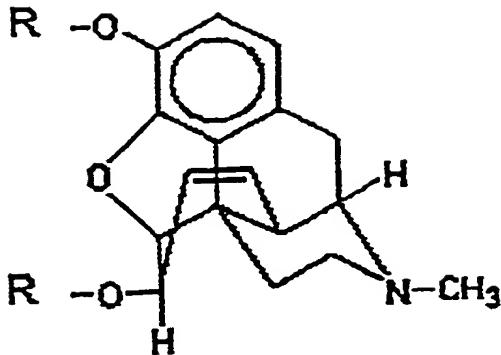
### Patentansprüche

1. Salz aus einem kationischen narkotischen Analgetikum mit einem anionischen nicht-narkotischen Analgetikum, dadurch gekennzeichnet, daß die Base des narkotischen Analgetikums der Formel

55

60

65



Formel 3

entspricht, wobei R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht und das nicht-narkotische Analgetikum zum Typ der substituierten Carbonsäuren gehört.

2. Salz gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion des nichtnarkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren Diclofenac, Indometacin, Sulindac, Ketoprofen oder Fenbufen, vorzugsweise Diclofenac ist.

3. Verfahren zur Herstellung des Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3 entspricht, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht oder einem geeigneten Salz hiervon, mit der Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren oder einem Basensalz davon in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0 bis 100°C umgesetzt wird.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salz aus dem nicht-narkotischen Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren mit Basen, die flüchtiger oder schwächer sind als die Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht oder ein Salz aus dem nicht-narkotischen Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren mit Basen, die mit dem nicht-narkotischen Analgetikum vom Typ der substituierten Carbonsäuren Salze bilden, die leichter löslich sind als das Salz gemäß Anspruch 1, eingesetzt wird.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz ein organisches Ammoniumsalz oder ein Metallsalz, vorzugsweise ein Calciumsalz, eingesetzt wird.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet daß ein Salz aus der Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, mit Säuren, die flüchtiger oder schwächer sind als die Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren oder ein Salz aus der Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, mit Säuren, die mit Metallkationen, vorzugsweise mit  $\text{Ca}^{2+}$ , schwerlösliche Salze bilden, eingesetzt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salz aus der Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, mit anorganischen Säuren, vorzugsweise ein Hydrochlorid, Sulfat oder Phosphat oder ein Salz aus der Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, mit organischen Säuren, vorzugsweise ein Fumarat, Maleat oder ein Oxalat eingesetzt wird.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren Diclofenac ([2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-phenyl]essigsäure) eingesetzt wird.

9. Verfahren zur Herstellung des Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säuresalz des basischen narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, vorzugsweise das Hydrochlorid, Sulfat oder Phosphat, mit einem Ester des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren, vorzugsweise einem Niederalkylester, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise  $\text{NaOH}$  in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0 bis 100°C umgesetzt wird.

10. Verfahren zur Herstellung des Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3 in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, mit der Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0 bis 100°C umgesetzt wird.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Base des narkotischen Analgetikums gemäß Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht, als Rohalkaloidextrakt im Gemisch eingesetzt wird.

12. Verfahren zur Herstellung des Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kation bzw. die Base des narkotischen Analgetikums der Formel 3, in der R für H oder  $\text{CH}_3\text{CO}$  steht oder das Anion bzw. die Säure des nicht-narkotischen Analgetikums vom Typ der substituierten Carbonsäuren an flüssige oder feste geladene oder nicht-geladene anorganische oder organische Adsorbentien, vorzugsweise Ionenaustauscher, gebunden wird und mit der jeweils komplementären anionischen bzw. kationischen Komponente in einem inerten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0 bis 100°C umgesetzt wird.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 12, dadurch gekennzeichnet daß zumindest äquimolare

Mengen der Reaktionspartner eingesetzt werden.

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Raumtemperatur und/oder unter Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoffatmosphäre, durchgeführt wird.

15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als inerte Lösungsmittel Alkohole, Ether, Ketone, Carbonsäureester Amide, Sulfoxide, chlorierte Kohlenwasserstoffe oder Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden.

16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 3 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkohole Niederalkanole, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, als Ether Diniederalkylether oder cyclische Ether, vorzugsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, als Ketone Diniederalkylketone, vorzugsweise Aceton, als Carbonsäureester Niederalkylcarbonsäureester, vorzugsweise Essigsäureethylester, als Amide N,N-Diniederalkylamide, vorzugsweise N,N-Dimethylformamid, als Sulfoxide Diniederalkylsulfoxide, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, und als chlorierte Kohlenwasserstoffe vorzugsweise Methylenchlorid oder Chloroform oder Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden/wird.

17. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es neben den an sich bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen ein Salz gemäß Anspruch 1 oder 2 enthält.

18. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 17 zur enteralen, beispielsweise oralen oder rektalen Applikation oder zur parenteralen, beispielsweise intravenösen, intramuskulären, subkutanen oder topischen Applikation.

19. Verwendung des Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2 in galenischen Zubereitungsformen oder zur Herstellung derselben.

20. Salz gemäß Anspruch 1 oder 2 zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Organismus.

21. Salz gemäß Anspruch 1 oder 2 zur therapeutischen Behandlung von Schmerzen.

22. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 17 oder 18 zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Organismus.

23. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 17 oder 18 zur therapeutischen Behandlung von Schmerzen.

24. Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Organismus, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 oder ein pharmazeutisches Präparat gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18 eingesetzt wird.

25. Verfahren zur Behandlung von Schmerzen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 oder ein pharmazeutisches Präparat gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18 eingesetzt wird.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)